1.

明細書

新規なベンゾチアゼピン及びベンゾチエピン化合物

5 技術分野

10

15

20

25

本発明は、チオアミド結合及び4級アンモニウム置換基を有する新規なベンゾチアゼピン化合物若しくはベンゾチエピン化合物、及びそれらを含有する医薬組成物に関する。また、本発明は、チオアミド結合及び4級アンモニウム置換基を有する新規なベンゾチアゼピン化合物若しくはベンゾチエピン化合物と、それ以外の冠動脈疾患予防あるいは治療に用いられる化合物との、同時あるいは別々に投与する場合の併用及び/又は合剤の組み合わせに関する。

背景技術

高脂血症は、血液中の中性脂肪やコレステロールなどが通常よりも高い状態であり、虚血性疾患の主要な危険因子であることから治療対象として知られている。また、高脂血症は、動脈硬化症を引き起こすことが知られており、特に血中コレステロール値を下げることが動脈硬化症の予防と治療に有効である。動脈硬化症は、心筋梗塞症、脳血栓症、末梢動脈閉塞症、閉塞性動脈硬化症の原因としても知られている。シンドロームXは、Reavenら(例えば、非特許文献1(Reavenら、"Diabetes"、1988年、第37巻、p. 1595-1607)参照)が提唱したもので、個々の因子が独立に存在する場合には病態を示す程度ではないにもかかわらず、高インスリン血症、高脂血症、高血圧症、耐糖能異常等の危険因子が個人に集積することで、動脈硬化症が発症するマルチプルリスクファクター症候群である。これら疾患の予防もしくは治療には、コレステロール低下剤が有効であると考えられている(例えば、非特許文献2(「日本臨床 高脂血症上」、ISSN0047-1852)参照)。

10

15

20

25

現在、市販されている高脂血症治療薬としては、3ーHydroxy-3ーmethylglutarylcoenzymeA(以降、HMG-CoAと略す)還元酵素阻害薬や胆汁酸吸着剤(陰イオン交換樹脂薬)などがあり、これらは、高脂血症の特に高コレステロール血症、動脈硬化症の予防もしくは治療に用いられている。更に、これらが原因となっている疾患である心筋梗塞症、脳血栓症、末梢動脈閉塞症、閉塞性動脈硬化症の予防もしくは治療にも用いられている。

その他の高脂血症治療剤としては抗酸化剤、ニコチン酸誘導体、コレステロール吸収阻害剤などが用いられる。また、peroxisome prolife $rator-activated receptor (以下PPARと略す) <math>\alpha$ 受容体に作用するフィブラート系薬剤も中性脂肪低下作用及びコレステロール低下作用を有するためこの範疇に含まれる。

HMG-CoA還元酵素阻害剤、通称スタチン類は、コレステロール合成経路を阻害し、強力なコレステロール低下作用を示すが、まれに横紋筋融解症という 重篤な副作用を引き起こし、時にミオパシーや肝臓障害を引き起こすため、過量で使用されることは少ない。

そのため、スタチン類単剤のみの使用でコレステロールを十分低下させることができない場合には、他の作用メカニズムの高脂血症治療剤と併用投与してコレステロールを目標値まで下げる方法が考えられる。しかし、例えばフィブラート系薬剤と併用する場合、フィブラート系薬剤自身も横紋筋融解症を引き起こすことがあり、この組み合わせによる療法は、横紋筋融解症発症の危険が高くなるため通常用いられない。

スタチン類と陰イオン交換樹脂薬の組み合わせは、スタチン単独の場合と比較してコレステロール低下効果が増強されるため、スタチン単独では目標値まで低下しない場合には取られうる。しかし、胆汁酸吸着剤は相応の薬剤効果を発揮するためには大量を服用する必要があり、そのため、服用時の困難および便秘など消化管への影響が大きい。また、ビタミンA、D、E、Kなど、あるいは同時に服用した陰イオン性の薬剤も吸着する。これらの影響を考えると、HMG-C。

A還元酵素阻害剤と陰イオン交換樹脂薬のような胆汁酸吸着剤を組み合わせることは、患者が享受すべき最良の治療形態とは言えない。

コレステロール吸収阻害剤とHMG-C o A 還元酵素阻害剤の組み合わせは有効である。しかし、コレステロール吸収阻害剤も、体内に取り込まれ肝臓で代謝されるため、特に肝臓に疾患のある場合は利用することは出来ない。コレステロール吸収阻害剤とフィブラート系薬剤との組み合わせは薬物相互作用が懸念されるため、通常用いられない。

これ以外にも、高脂血症を治療しうる薬剤は、Cholesterol ester transfer protein (以下CETPと略す)阻害剤、ニコチン酸およびその誘導体、Acylcoenzyme A:cholesterol acyltransferase (以下ACATと略す)阻害剤、Microsomal transfer protein (以下MTPと略す)阻害剤、などが挙げられるが、体内に吸収されて薬効を発現することは共通し、HMG-CoA還元酵素阻害剤などの他のコレステロール低下剤と併用する場合の薬物相互作用の可能性が考えられる。

一般に作用メカニズムの異なる薬剤を併用して、一定以上の効果を発現させることは治療上有用であるが、血漿中タンパク質への各薬剤の吸着がある場合、薬剤代謝過程が併用薬剤間で共有される場合には、単剤使用時と比較して血液中の薬剤濃度の急激な上昇、あるいは組織への影響のために副作用発生の危険が高くなる。さらに、冠動脈疾患の危険因子を複数保持する患者の場合、それぞれの危険因子に対処するため複数の薬剤を処方されるケースも少なくない。例えば、高脂血症と高血圧、高脂血症と糖尿病といった組み合わせの場合、高脂血症の治療剤とそれぞれの疾患の治療剤を併用利用するケースが存在する。このとき、薬剤間の相互作用は十分考慮されなくてはならない。

10

15

20

発明の開示

10

15

20 .

本発明は、高脂血症の治療剤及び/又は予防剤として有用な化合物を提供することを目的とする。更には、本発明化合物とその他の薬剤との組み合わせを提供することを目的とする。特に、他の薬剤との相互作用を示さず、安全でかつ組み合わせによる増強効果を得る医薬品の組み合わせを供する。

上記課題を解決するために、本発明者らは種々の化合物を合成し、その活性を 研究した結果、下記の式 (1A)、(1B)又は(1)で表される、チオアミド 結合及び4級アンモニウム置換基を有する新規なベンゾチアゼピン化合物若しく はベンゾチエピン化合物が、高い高脂血症治療及び予防効果を有することを確認 し、更に、極めて強力な回腸胆汁酸輸送阻害活性を有し、血中コレステロール低 下作用を有することを確認し、コレステロール低下剤として、特に高脂血症、動 脈硬化症、シンドロームX等の治療及び予防剤として使用できることを確認した。 更に、胆汁うっ滞による肝障害の治療及び予防効果を有することを確認し、胆汁 うっ滞に伴う肝障害、特に原発性胆汁性肝硬変及び原発性硬化性胆管炎等の治療 及び予防剤として使用できることを確認し、更に、体重減少効果及び脂肪肝治療 効果を有することを確認し、肥満及び脂肪肝の治療及び予防剤として使用できる ことを確認し、更に、脂肪性肝炎の治療効果及び予防効果を有することを確認し、 脂肪性肝炎の治療及び予防剤として使用できることを確認した。更に、下記の式 (1A)、(1B)又は(1)で表される化合物と、それ以外の冠動脈疾患の治 療及び/又は予防剤の有効成分である化合物を組み合わせることにより、高脂血 症の治療効果が単剤だけを用いる場合よりも増強することを確認した。

すなわち、本発明は、

(1) 下記の式(1A)

$$(R^{x})m^{\frac{3}{4}}$$
 $(1A)$ R^{1a} R^{2a} R^{2a}

[式中、R^{1a}及びR^{2a}は、それぞれ互いに異なっていてもよい、炭素数 1から 10のアルキル基、炭素数 2から10のアルケニル基又は炭素数 2から10のアルケニル基を示す。

m^aは、Oから4のいずれかの整数である。R^xはハロゲン原子、ニトロ基、ア ミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、一CONH,、一SO,H、一 NR³R⁴(R³及びR⁴は、それぞれ互いに異なっていてもよい、炭素数1から5 のアルキル基を示す。)、炭素数1から10のアルキル基、炭素数2から10の アルケニル基又は炭素数2から10のアルキニル基を示す。該アルキル基、アル ケニル基及びアルキニル基は、フェニル、ナフチル、ピリジル、キノリル、チエ 10 ニル、フリル、ピペリジル、ピロリジル、モルフォリル、炭素数3から7のシク ロアルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、カルボキシ、ー CONH。、-SO,Hのうちのいずれか1つ以上の基で置換されていてもよく、 更に該アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基を構成する1つ以上のメチレ ンが、フェニレン、チエニレン、フリレン、シクロヘキシレン、シクロペンチレ 15 -のうちのいずれかで置き変わっていてもよい。R[®]は炭素数1から5のアルキ ル基又は炭素数2から5のアルケニル基を示す。R[®]における該アルキル基及び アルケニル基は、フェニル、炭素数3から7のシクロアルキル、ヒドロキシのう ちのいずれか1つ以上の基で置換されていてもよい。R^{9a}及びR^{10a}は、それぞれ 20 互いに異なっていてもよい、炭素数 1 から5のアルキル基又は炭素数 2 から5 の

20

アルケニル基を示し、フェニル、炭素数3から7のシクロアルキル、ヒドロキシのうちのいずれか1つ以上の基で置換されていてもよい。W[®]はカウンターアニオンを示す。

(A¹, A², A³) の組み合わせは、それぞれ(CH₂, NH, CH)、(CH₂,
 5 CH (OH), CH)、(NH, CH (OH), CH) 又は(CH₂, CH₂,
 N) を示す。

Yは、-NHCS-、-NHCSNH-又は-NHCSO-のいずれかを示す。 但し、該-NHCS-中の-NHは隣接するベンゼン環に結合するボンドを示し、 CS-は隣接するZ[®]に結合するボンドを示し、該-NHCSO-中の-NHは 隣接するベンゼン環に結合するボンドを示し、CSO-は隣接するZ[®]に結合す るボンドを示す。

 Z^{a} ー ($N^{+}R^{5a}R^{6a}R^{7a}$) nは、n個の $-N^{+}R^{5a}R^{6a}R^{7a}$ によって置換された、炭素数 2 から 1 0 のアルキル基又はアルケニル基を示し、更に、 Z^{a} を構成する 1 つ以上のメチレンが、置換基を有してもよいフェニレン又は-O-のうちのいずれかで置き変わっていてもよく、該置換基を有してもよいフェニレンにおける置換基は、炭素数 1 から 5 のアルキル基、炭素数 1 から 5 のアルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフロロメチル基、 $-CH_{2}N^{+}R^{5a}R^{6a}R^{7a}$ からなる群から選ばれる 1 個以上 4 個以下の置換基であり、該置換基はそれぞれ互いに異なってもよい。n は、1 又は 2 の整数である。

N⁺R^{5a}R^{6a}R^{7a}は、それぞれ独立した下記の I)、 I I)、又は I I I)のいずれかである。

I) R^{5a}、R^{6a}及びR^{7a}は、それぞれ互いに異なっていてもよい、炭素数1から10のアルキル基、炭素数2から10のアルケニル基又は炭素数2から10のアルキニル基を示す。該アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基は、フェニル、ナフチル、ピリジル、キノリル、チエニル、フリル、ピペリジル、ピロリジル、モルフォリル、炭素数3から7のシクロアルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、カルボキシ、-CONH₂、-SO₃Hのうちのいずれか1つ

15

20

以上の基で置換されていてもよく、更に該アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基を構成する1つ以上のメチレンが、フェニレン、チエニレン、フリレン、シクロヘキシレン、シクロペンチレン、一〇一、一S一、一CО₂ー、一NHC〇一、一NR゚ー、一NWTR゚R¹゚ーのうちのいずれかで置き変わっていてもよい。R゚は炭素数1から5のアルキル基又は炭素数2から5のアルケニル基を示す。R゚における該アルキル基及びアルケニル基は、フェニル、炭素数3から7のシクロアルキル、ヒドロキシのうちのいずれか1つ以上の基で置換されていてもよい。R゚及びR¹゚は、それぞれ互いに異なっていてもよい、炭素数1から5のアルキル基又は炭素数2から5のアルケニル基を示し、フェニル、炭素数3から7のシクロアルキル、ヒドロキシのうちのいずれか1つ以上の基で置換されていてもよい。Wはカウンターアニオンを示す。

II) N⁺R^{5a}R^{6a}R^{7a}は、アンモニウム窒素原子に加え、4個から9個の炭素原 子によって形成されるモノシクロ環又はビシクロ環を示す。但し、Z°との結合 位置はアンモニウム窒素原子である。該モノシクロ環及びビシクロ環は、環を形 成する炭素原子のうち1つが、酸素、窒素又は硫黄のうちのいずれかの原子で置 き変わっていてもよく、更に該モノシクロ環及びビシクロ環は、ヒドロキシ、オ キソ、チオキソ、シアノ、フェニル、ナフチル、チエニル、ピリジル、炭素数3 から7のシクロアルキル、カルボキシ、-CONH,、-SO3H、-R"のうち のいずれか1つ以上の基で置換されていてもよい。R"は、炭素数1から8のア ルキル基又は炭素数2から8のアルケニル基を示す。R1における該アルキル基 及びアルケニル基は、フェニル、ナフチル、ピリジル、キノリル、チェニル、フ リル、ピペリジル、ピロリジル、モルフォリル、炭素数3から7のシクロアルキ ル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、カルボキシ、-CONH ₂、一SO₃Hのうちのいずれか1つ以上の基で置換されていてもよく、更に該ア ルキル基及びアルケニル基を構成する1つ以上のメチレンが、フェニレン、チエ ニレン、フリレン、シクロヘキシレン、シクロペンチレン、一O一、一Sー、一 CO₂-、-NHCO-、-NR³-、-N⁺W⁻R⁹R¹⁰-のうちのいずれかで置き変 わっていてもよい。 R⁸、 R⁹、 R¹⁰、 W は、前記の通りである。 R^{5a}、 R^{6a}又は R^{7a}のうち、該モノシクロ環及びビシクロ環の形成に関与していない基は、上記 I) と同じである。

III) N⁺R^{5a}R^{6a}R^{7a}は、ピリジニウム環、キノリニウム環又はイソキノリニウ ム環を示す。但し、Z°との結合位置はアンモニウム窒素原子である。該ピリジ 5 ニウム環、キノリニウム環及びイソキノリニウム環は、シアノ、ニトロ、フェニ ル、ナフチル、チエニル、ピリジル、炭素数3から7のシクロアルキル、炭素数 1から5のアルコキシ、カルボキシ、-CONH,、-SO,H、ハロゲン、ヒド ロキシ、テトラヒドロピラニル、- R^{12a}のうちのいずれか1つ以上の基で置換さ れていてもよい。R12aは、炭素数1から9のアルキル基又は炭素数2から9のア 10 ルケニル基を示す。 R^{12a}における該アルキル基及びアルケニル基は、フェニル、 ナフチル、ピリジル、キノリル、チエニル、フリル、炭素数3から7のシクロア ルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、カルボキシ、一CO NH₂、-SO₃Hのうちのいずれか1つ以上の基で置換されていてもよく、更に 該アルキル基及びアルケニル基を構成する1つ以上のメチレンが、フェニレン、 15 チェニレン、フリレン、シクロヘキシレン、シクロペンチレン、一S-、一〇一、 -CO₂-、-NHCO-、-NR®-、-N*W⁻R®R®-のうちのいずれかで置き 変わっていてもよい。R⁸、R⁹、R¹⁰、Wは、前記の通りである。X⁻はカウンタ ーアニオンを示す。] で表される化合物;

(2) 下記の式 (1B)

20

$$(R^{3}R^{4}N)m$$
 $\frac{8}{7}$ $\frac{8}{6}$ $\frac{1}{7}$ $\frac{1}{7$

10

15

20

[式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ互いに異なっていてもよい、炭素数 1 から 1 Oのアルキル基を示す。mは、1又は2の整数である。 R^3 、 R^4 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、Y、 Z^8 ー($N^+R^{5a}R^{6a}R^{7a}$)、n、及び X^- は、前記の通りである。] で表される 化合物。

(3) 前記式(1B) で表される化合物であって;

但し、(A¹, A², A³)の組み合わせが、それぞれ(CH₂, NH, CH)の時、Z°を構成する1つ以上のメチレンが、置換基を有するフェニレン基で置き変わっていなければならない。該置換基を有するフェニレンにおける置換基は、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフロロメチル基、一CH₂N⁺R⁵aR⁶aR⁻aからなる1個以上4個以下の置換基であり、該置換基はそれぞれ互いに異なってもよい、上記(2)の化合物;

- (4) Z^aー (N⁺R^{5a}R^{6a}R^{7a}) nが、1個のーN⁺R^{5a}R^{6a}R^{7a}によって置換された、炭素数2から10のアルキル基を示し; Z^aが、炭素数2から10の直鎖状のメチレン鎖、又は1つのメチレンが置換基を有してもよいフェニレンで置き変わった炭素数2から10の直鎖状のメチレン鎖、又は1つのメチレンが一〇一で置き変わった炭素数2から10の直鎖状のメチレン鎖、又は1つのメチレンが置換基を有してもよいフェニレンで置き変わり、更に別の1つのメチレンが一〇一で置き変わった炭素数2から10の直鎖状のメチレン鎖を示し; Yが、パラ位又はメタ位の、一NHCS-又は一NHCSNHーを示す、上記(3)に記載の化合物:
 - (5) (A^1 , A^2 , A^3) の組み合わせが、それぞれ(CH_2 , CH (OH) , CH) を示し、Yが、メタ位の-NHCSNH-を示し、 Z^2 が、下記の式(SP-14)

10

[式中、*aの結合先は式(1B)中のYであり、*bの結合先はN⁺R^{5a}R^{6a} R^{7a}である。]である上記(4)に項記載の化合物;

(6) (A¹, A², A³) の組み合わせが、それぞれ(CH₂, NH, CH)を示し、Yが、メタ位の-NHCSNH-を示し、Z²が、下記の式

[式中、*aの結合先は式(1B)中のYであり、*bの結合先はN⁺R^{5a}R^{5a}R^{5a}である。] のうちのいずれかである上記(4)に記載の化合物;

- (7) R^1 及び R^2 が、それぞれ互いに異なっていてもよい炭素数 2 から 6 の 直鎖状のアルキル基を示し、(R^3R^4N)。が、7 位を置換したジメチルアミノ基、7 位を置換したジエチルアミノ基、7 位を置換したエチルメチルアミノ基、9 位を置換したジメチルアミノ基、又は7 位と9 位の 2 箇所を置換したジメチルアミノ基のいずれかを示す上記(5)又は(6)に記載の化合物;
- (8) (R³R⁴N) が、7位を置換したジメチルアミノ基、7位を置換したジエチルアミノ基、又は7位を置換したエチルメチルアミノ基のいずれかを示し、15 N⁺R⁵aR⁶aR¹aが、4ーtーブチルピリジニウム基、3ー(3ーヒドロキシプロピル)ーピリジニウム基、3ー[2ー(メトキシカルボニル)エチル]ーピリジニウム基、2ー(nープロピル)ーピリジニウム基、4ーフェニルキヌクリジニウム基、又は1,4ージアザビシクロ[2.2.2]オクタニウム基のいずれかを示す上記(7)に記載の化合物;

(9) 下記の式(1)

$$(R^{3}R^{4}N)m \xrightarrow{8} 0 0 R^{1}$$

$$R^{2}$$

$$NH R^{2}$$

$$NH R^{3}$$

$$NH R^{2}$$

$$NH R^{3}$$

$$NH$$

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、m、n、及びX⁻は、前記の通りである。Yは、 −NHCS−、−NHCSNH−又は−NHCSO−のいずれかを示す。但し、 該−NHCS−中の−NHは隣接するベンゼン環に結合するボンドを示し、CS −は隣接するZに結合するボンドを示し、該−NHCSO−中の−NHは隣接す るベンゼン環に結合するボンドを示し、CSO−は隣接するZに結合するボンド を示す。

 $Z-(N^+R^5R^6R^7)$ 。は、n個の $-N^+R^5R^6R^7$ によって置換された、炭素数 2 から 1 Oのアルキル基又はアルケニル基を示し、更に、Z を構成する 1 つ以上のメチレンが、フェニレン又は-O-のうちのいずれかで置き変わっていてもよい。 $N^+R^5R^6R^7$ は、それぞれ独立した下記の I)、II)、II 、II のいずれかである。

I) R⁵、R⁶及びR¹は、それぞれ互いに異なっていてもよい、炭素数 1 から 1
 Oのアルキル基、炭素数 2 から 1 Oのアルケニル基又は炭素数 2 から 1 Oのアルキニル基を示す。該アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基は、フェニル、ナフチル、ピリジル、キノリル、チェニル、フリル、ピペリジル、ピロリジル、モルフォリル、炭素数 3 から 7 のシクロアルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、カルボキシ、一CONH₂、一SO₃Hのうちのいずれか 1 つ以上の基で置換されていてもよく、更に該アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基を構成する 1 つ以上のメチレンが、フェニレン、チェニレン、フリレン、シクロペキシレン、シクロペンチレン、一〇一、一S一、一CO₂ー、一NHC

O一、一NR⁸一、一N⁺ W⁻R⁹R¹⁰一のうちのいずれかで置き変わっていてもよい。R⁸、R⁹、R¹⁰及びWは前記の通りである。

- II) N+R⁵R⁶R⁷は、アンモニウム窒素原子に加え、4個から9個の炭素原子によって形成されるモノシクロ環又はビシクロ環を示す。但し、Zとの結合位置はアンモニウム窒素原子である。該モノシクロ環及びビシクロ環は、環を形成する炭素原子のうち1つが、酸素、窒素又は硫黄のうちのいずれかの原子で置き変わっていてもよく、更に該モノシクロ環及びビシクロ環は、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、シアノ、フェニル、ナフチル、チエニル、ピリジル、炭素数3から7のシクロアルキル、カルボキシ、一CONH₂、一SO₃H、一R¹¹のうちのいずれか1つ以上の基で置換されていてもよい。R¹¹は、前記の通りである。R⁵、R⁶又はR⁷のうち、該モノシクロ環及びビシクロ環の形成に関与していない基は、上記1)と同じである。
- III) N⁺R⁵R⁶R⁷は、ピリジニウム環、キノリニウム環又はイソキノリニウム 環を示す。但し、ことの結合位置はアンモニウム窒素原子である。該ピリジニウ ム環、キノリニウム環及びイソキノリニウム環は、シアノ、ニトロ、フェニル、 15 ナフチル、チエニル、ピリジル、炭素数3から7のシクロアルキル、炭素数1か ら5のアルコキシ、カルボキシ、 $-CONH_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-R^{12}$ のうちのいず れか1つ以上の基で置換されていてもよい。R¹²は、炭素数1から9のアルキル 基又は炭素数2から9のアルケニル基を示す。R¹²における該アルキル基及びア ルケニル基は、フェニル、ナフチル、ピリジル、キノリル、チエニル、フリル、 20 炭素数3から7のシクロアルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、チオ キソ、カルボキシ、-CONH2、-SO3Hのうちのいずれか1つ以上の基で置 換されていてもよく、更に該アルキル基及びアルケニル基を構成する1つ以上の メチレンが、フェニレン、チエニレン、フリレン、シクロヘキシレン、シクロペ ンチレン、一S一、一CO,一、一NHCO一、一NR®一、一NWTR®R¹º一のう 25 ちのいずれかで置き変わっていてもよい。R®、R®、R™、Wは、前記の通りで ある。] で表される化合物を有効成分として含有する医薬組成物;

- (10)上記(1)から(8)のいずれかに記載の化合物を有効成分として 含有する医薬組成物;
- (11)該医薬組成物がコレステロール低下剤である上記(9)または(10)に記載の医薬組成物;
- 5 (12) 該医薬組成物が高脂血症、動脈硬化症、又は、シンドロームXのいずれかの治療又は予防剤である上記(11)に記載の医薬組成物;
 - (13)上記(9)から(12)のいずれかに記載の医薬組成物と、それ以外の冠動脈疾患の治療又は予防剤の組み合わせからなる医薬;
- (14)上記(9)から(12)のいずれかに記載の医薬組成物と、それ以 10 外のコレステロール低下剤の組み合わせからなる医薬;
 - (15)上記(14)において、それ以外のコレステロール低下剤が、HMG-CoA還元酵素阻害剤、フィブラート系薬剤、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸吸着剤、プロブコール、AGI-1067、ニコチン酸又はその誘導体、MTP阻害剤、ACAT阻害剤、CETP阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、
- 15 Peroxisome proliferator-activated receptor (以下PPARと略す)作用剤、フィトステロールの中から一種類または複数選択されたコレステロール低下剤である医薬;
 - (16)上記(15)において、選択されたコレステロール低下剤が、HMG-CoA還元酵素阻害剤である医薬;
- 20 (17)上記(16)において、HMG-CoA還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンからなる群より選択されたHMG-CoA還元酵素阻害剤である医薬;
- (18)上記(15)において、コレステロール低下剤として、HMG-C 25 oA還元酵素阻害剤およびコレステロール吸収阻害剤を共に選択した医薬;
 - (19) 上記(18) において、HMG-CoA還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、

ロスバスタチン、ピタバスタチンからなる群より選択され、コレステロール吸収 阻害剤がエゼティミブである医薬:

に関する。

10

20

チオアミド結合及び4級アンモニウム置換基を導入した本発明化合物は、新規 な化合物であって、ベンゾチアゼピン又はベンゾチエピン骨格を有する公知化合 物に比べて非常に強い回腸胆汁酸輸送阻害活性を示し、かつ生体内で代謝を受け にくい安定性を有し、かつ消化管に対する毒性の低減された化合物である。上記 試験例によれば、コレステロール低下剤として有用であり、ひいては高脂血症、 動脈硬化症、シンドロームX等の治療及び予防に用いられる医薬組成物として有 用であることが確認された。また、胆汁うっ滞に伴う肝障害改善剤としても有用 であり、ひいては胆汁うっ滞に伴う肝障害、例えば原発性胆汁性肝硬変、又は、 原発性硬化性胆管炎の治療及び予防に用いられる医薬組成物としても有用である ことが確認された。更には、肥満及び脂肪肝の治療及び予防に用いられる医薬組 成物としても有用であることが確認された。更には、脂肪性肝炎の治療及び予防 に使用される医薬組成物としても有用であることが確認された。 15

また、本発明の化合物は高脂血症を改善する作用を有し、かつ投与時の安全性 が高く、かつ体内吸収性が低い特性を有している。そのため、単独で使用できる だけでなく、従来薬では特に安全性の懸念があった、他の冠動脈の予防又は治療 剤との併用使用も可能となり、しかも併用使用する薬剤の使用量を減らすことが 可能であることが確認された。更には、冠動脈疾患の危険因子、特に高脂血症を 因子として持つ患者が、他の合併症を有している場合も、本発明化合物の薬物相 互作用の危険が極めて低いために、合併症の治療剤を使用しながら、高脂血症治 療を行うことが可能である。

発明を実施するための最良の形態 25

式(1A)で表される化合物の各置換基について以下に説明する。

20

R^{1a}及びR^{2a}は、それぞれ互いに異なっていてもよい、炭素数 1 から 1 0 のアルキニル基、炭素数 2 から 1 0 のアルケニル基又は炭素数 2 から 1 0 のアルキニル基を示す。中でも、炭素数 1 から 1 0 のでのアルキル基(炭素数 1 から 1 0 の直鎖状又は分枝状のアルキル基)が好ましく、炭素数 1 から 1 0 の直鎖状のアルキル基がより好ましく、炭素数 2 から 6 の直鎖状のアルキル基が持に好ましい。
R^{1a}及びR^{2a}は、それぞれ互いに異なっていても好ましいが、同一のアルキル基であることが更に好ましい。R^{1a}及びR^{2a}の具体的な好ましい形態としては、R^{1a}及びR^{2a}がともに n ープロピル、 n ーブチル、 n ーペンチル又は n ーヘキシル基であるか、又は R^{1a}がエチル基で R^{2a}が n ーブチル基であることが挙げられる。

10 (R*) maは、ma個のR*によって、6位から9位のいずれかが置換されることを意味する。maは、0から4のいずれかの整数であり、1又は2が好ましく、更に好ましくは1である。置換位置としては、maが1の時は、7位又は9位が好ましく、更に好ましくは7位であり、maが2の時は、7位と9位の2箇所が、同一のR*で置換されることが好ましい。

 R^x は、Nロゲン原子、ニトロ基、Tミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、 $-CONH_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-NR^3R^4$ 、炭素数 1 から 1 ののアルキル基、炭素数 2 から 1 ののアルケニル基又は炭素数 2 から 1 ののアルキニル基を示す。該アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基は、フェニル、ナフチル、ピリジル、キノリル、チエニル、フリル、ピペリジル、ピロリジル、モルフォリル、炭素数 3 から 7 のシクロアルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、カルボキシ、 $-CONH_2$ 、 $-SO_3H$ のうちのいずれか 1 つ以上の基で置換されていてもよく、更に該アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基を構成する 1 つ以上のメチレンが、フェニレン、チエニレン、フリレン、シクロペキシレン、シクロペンチレン、-O-、-S-、 $-CO_2-$ 、-NHCO-、 $-NR^{8a}-$ 、 $-N^4W^aR^{9a}R^{10a}-$ のうちのいずれかで置き変わっていてもよい。 R^{8a} は炭素数 1 から 5 のアルキル基又は炭素数 2 から 5 のアルキル基を示す。 R^{8a} における該

アルキル基及びアルケニル基は、フェニル、炭素数3から7のシクロアルキル、

20

ヒドロキシのうちのいずれか1つ以上の基で置換されていてもよい。 R^{9a}及びR ^{10a}は、それぞれ互いに異なっていてもよい、炭素数1から5のアルキル基又は炭素数2から5のアルケニル基を示し、フェニル、炭素数3から7のシクロアルキル、ヒドロキシのうちのいずれか1つ以上の基で置換されていてもよい。

5 R^xとしては、-NR³R⁴が好ましい。R³及びR⁴は、それぞれ互いに異なっていてもよい、炭素数1から5の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を示す。中でも、炭素数1から3の直鎖状のアルキル基が好ましく、メチル又はエチル基が更に好ましく、メチル基が最も好ましい。

 (R^{X}) m^{a} の具体的な好ましい形態としては、7-ジメチルアミノ、<math>7-ジエチ 10 ルアミノ、7-エチルメチルアミノ、<math>9-ジメチルアミノ又は 7, 9-ビス(ジメチルアミノ)基が挙げられる。

式(1 A)において、 R^{1a} 及び R^{2a} が炭素数 1 から 1 0 のアルキル基であり、且つ、 (R^X) m^a が (R^3R^4N) である化合物は、式(1 B)となる。式(1 A)と式(1 B)において、 A^1 、 A^2 、 A^3 、Y、 Z^a 、n、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 X^- は共通である。これらについては、以下、式(1 B)で表される化合物の各置換基として説明する。

 R^1 及び R^2 は、それぞれ互いに異なっていてもよい、炭素数 1 から 1 0 の直鎖 状又は分枝状のアルキル基を示す。中でも、炭素数 1 から 1 0 の直鎖状のアルキル基が好ましく、炭素数 2 から 6 の直鎖状のアルキル基が更に好ましい。 R^1 及び R^2 は、それぞれ互いに異なっていても好ましいが、同一のアルキル基であることが更に好ましい。 R^1 及び R^2 の具体的な好ましい形態としては、 R^1 及び R^2 がともにn-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル又はn-ヘキシル基であるか、又は R^1 がエチル基で R^2 が n-ブチル基であることが挙げられる。

 $(R^3R^4N)_m$ は、m個の $-NR^3R^4$ によって、6位から9位のいずれかが置換 25 されることを意味する。mは、1又は2の整数であり、1又は2のいずれも好ましいが、更に好ましくは1である。置換位置としては、mが1の時は、7位又は9位が好ましく、更に好ましくは7位であり、mが2の時は、7位と9位の2箇

所が、同一のNR 3 R 4 で置換されることが好ましい。R 3 及びR 4 は、それぞれ互いに異なっていてもよい、炭素数 1 から 5 の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を示す。中でも、炭素数 1 から 3 の直鎖状のアルキル基が好ましく、メチル又はエチル基が更に好ましく、メチル基が最も好ましい。(R 3 R 4 N) $_m$ の具体的な好ましい形態としては、7 -ジメチルアミノ、7 -ジエチルアミノ、7 -エチルメチルアミノ、9 -ジメチルアミノ又は7、9 -ビス(ジメチルアミノ)基が挙げられる。

 (A^1, A^2, A^3) の組み合わせは、それぞれ(CH_2 , NH, CH)、(CH_2 , CH (OH), CH)、(NH, CH (OH), CH) 又は(CH_2 , CH_2 ,

- 10 N) を示す。好ましい(A¹, A², A³)の組み合わせは、(CH₂, NH, CH)、(CH₂, CH(OH), CH)又は(NH, CH(OH), CH)であり、更に好ましい(A¹, A², A³)の組み合わせは、(CH₂, NH, CH)又は(CH₂, CH(OH), CH)であり、最も好ましい(A¹, A², A³)の組み合わせは、(CH₂, CH(OH), CH)である。
- 15 Yは、-NHCS-、-NHCSNH-又は-NHCSO-のいずれかを示す。但し、-NHCS-中の-NHは隣接するベンゼン環に結合するボンドを示し、CS-は隣接するZ*に結合するボンドを示し、-NHCSO-中の-NHは隣接するベンゼン環に結合するボンドを示し、CSO-は隣接するZ*に結合するボンドを示す。Yについては、中でも、-NHCS-又は-NHCSNH-が好ましく、-NHCSNH-が好ましく、-NHCSNH-が好ましく、-NHCSNH-が特に好ましく、ベンゼン環上の置換位置としては、オルト、メタ、パラ位のいずれか1箇所であり、メタ又はパラ位が好ましく、メタ位が最も好ましい。

Z^aー (N⁺R^{5a}R^{6a}R^{7a}) nは、n個の-N⁺R^{5a}R^{6a}R^{7a}によって置換された、炭素数2から10のアルキル基又はアルケニル基を示し、更に、Z^aを構成する1つ以上のメチレンが、置換基を有してもよいフェニレン又は一〇一のうちのいずれかで置き変わっていてもよい。nは、1又は2の整数であり、1又は2のいずれも好ましいが、更に好ましくは1である。